
1. Généralités sur la Pharmacie Industrielle

Dr. Ouahab Ammar

1. Définition :

L'industrie pharmaceutique regroupe

- ▶ les pharmacies,
- ▶ les parapharmacies,
- ▶ les laboratoires pharmaceutiques et
- ▶ les agences de sécurité du médicament et des produits de santé (FDA, EMA, ANSM,..).

L'industrie pharmaceutique gère

- ▶ l'élaboration,
- ▶ la production,
- ▶ la mise sur le marché et
- ▶ la surveillance de tous les médicaments commercialisés.

L'industrie pharmaceutique concerne

- ▶ les médicaments à destination des hommes
- ▶ et ceux à destination des animaux.

« C'est une industrie qui va vivre ou mourir, selon sa capacité d'innovation » Jean-Pierre GARNIER, PDG de GlaxoSmithKline

2. Histoire de L'industrie pharmaceutique

La pharmacie la plus ancienne recensée dans l'histoire date de 754. Ouverte à Bagdad par des pharmaciens arabes, elle a rapidement été rejointe par d'autres, initialement dans le monde médiéval islamique et, par la suite, en Europe. Au XIX^e siècle, nombre de pharmacies européennes et nord-américaines sont devenues des compagnies pharmaceutiques à part entière, et, de fait, la plupart des compagnies pharmaceutiques actuelles ont été fondées à cette époque.

Au XX^e siècle, les découvertes centrales des années 1920 et des années 1930 dans le domaine de la médecine, telles que la pénicilline et l'insuline, commencent alors à être produites en quantité industrielle et distribuées au détail. La Suisse, l'Allemagne et l'Italie ont des industries particulièrement puissantes, suivies de près par le Royaume-Uni, les États-Unis, la Belgique et les Pays-Bas.

Une législation est adoptée pour encadrer les expérimentations et approuver les médicaments qui reçoivent un label adéquat. La distinction est faite entre les médicaments nécessitant une ordonnance et les médicaments en vente libre au fur et à mesure que l'industrie pharmaceutique grossit et mûrit.

L'industrie pharmaceutique se développe sérieusement à partir des années 1950 à la suite du développement d'une approche systématique et scientifique, d'une meilleure compréhension du corps humain (en particulier avec l'ADN) ainsi que l'apparition de procédés manufacturiers plus sophistiqués.

Durant les années 1950, plusieurs nouveaux médicaments sont développés et sont ensuite, dans les années 1960, distribués en grande quantité. Parmi ceux-là, on compte la première forme de contraception orale, « la Pilule », la Cortisone ainsi que des médicaments pour le contrôle de la pression artérielle et pour d'autres maladies cardiaques. Le domaine des médicaments pour les maladies psychiatriques et dépressives se développe aussi. Le Valium (diazepam) est découvert en 1960 et commence à être prescrit dès 1963, devenant alors le médicament le plus prescrit de l'histoire de la pharmacie.

Pour encadrer le développement des compagnies pharmaceutiques, les gouvernements prennent de nombreuses mesures législatives. Aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA), créée en 1906, est l'une des premières institutions étatiques à assurer le contrôle légal d'un marché jusqu'alors très libre. Elle est

ensuite placée sous l'autorité du Ministère de la Santé de l'Éducation et du Bien-être à partir de 1953. En France, il faudra attendre 1993 et la création de « l'Agence du médicament » (aujourd'hui ANSM) pour voir apparaître un organe semblable.

En 1964, l'Association médicale mondiale publie la Déclaration d'Helsinki qui précise certaines règles de la recherche clinique et demande qu'un sujet donne son autorisation explicite avant de pouvoir être utilisé dans des tests cliniques pour des nouveaux médicaments. On demande alors aux compagnies pharmaceutiques de prouver l'efficacité des tests médicaux avant d'autoriser la mise en vente d'un nouveau médicament.

Jusqu'aux années 1970, cette industrie reste relativement circonscrite malgré un fort potentiel de croissance. Dans le cadre de la mondialisation et de la concurrence qu'elle a exacerbé, une course aux dépôts de brevets (qui permettent de protéger à la fois des produits et des techniques de production) a encouragé vers le milieu des années 1980 et dans les pays concernés, la création de partenariats commerciaux et de rachats entre de grandes firmes et les petits laboratoires de recherche ou start-ups qui peinent à survivre, entraînant un phénomène de concentration de la production et de la recherche pharmaceutiques, rapidement dominées par les plus grandes compagnies internationales qui maîtrisent les fonds et les structures. Ce phénomène de concentration s'est par exemple traduit en France en 30 ans (1970-2009) par une chute du nombre d'entreprises pharmaceutiques alors que leur taille augmentait et leur chiffre d'affaires était presque décuplé (multiplié par 7 en valeur à prix relatifs). La mondialisation disperse aussi la production.

Les années 1980 sont une période-charnière où l'industrie du génie génétique obtient la possibilité de breveter le vivant (OGM), et où la réglementation s'internationalise et devient plus stricte pour ce qui concerne la maîtrise du risque sanitaire et environnemental. La génomique progresse rapidement, aidée par les progrès de la bio-informatique qui changent radicalement la manière de penser le médicament. C'est alors qu'apparaissent les premiers traitements pour lutter contre le SIDA.

Au début du XXI^{ème} siècle, de nouvelles formes de recherche et de travail (par exemple basés sur un développement plus collaboratif de l'Open data en médecine) sur les médicaments laissent entrevoir de nouvelles perspectives pour le milieu pharmaceutique, dont pour les pays pauvres. Si jusqu'à présent la plupart de la recherche et du développement se basait sur la chimie et la biochimie, l'alliance de la bio-informatique, des biotechnologies et les nanotechnologies pourraient ouvrir de nouvelles frontières.

La création des grandes entreprises internationales a toujours commencé par une innovation.

Exemples :

2.1. Pfizer est né en 1849 à New York de l'association du chimiste d'origine allemande, Charles Pfizer, et de son cousin et confiseur, Charles Erhart. Leur première invention était la fabrication à grande échelle d'une confiserie aux propriétés vermifuges. Mais le vrai début c'était après l'industrialisation de l'acide citrique.

2.2. Novartis est né en 1996 suite au rapprochement de Ciba-Geigy et Sandoz.

3. Facteurs de croissance et défis :

Les besoins en médicaments sont importants, du fait :

- du vieillissement de la population;
- d'un plus large accès aux services de santé dans de nombreux pays ;
- des progrès thérapeutiques réalisés ;
- de l'augmentation des maladies de longue durée (hypertension artérielle, diabète...);
- de l'apparition ou l'identification de nouvelles maladies;
- de l'amélioration de la compréhension du corps humain.

Les défis de l'industrie pharmaceutique :

- la difficulté de découvrir de nouveaux médicaments efficaces en de courts délais
- l'arrivée des médicaments génériques
- Les AMM sont de moins en moins nombreuses
- la montée de la biotechnologie

4. De la recherche à la mise sur le marché

Les étapes clés des phases de tests et de développement permettent de vérifier l'efficacité de la molécule et d'en connaître les éventuels effets secondaires, de nombreux candidats médicaments sont ainsi écartés car ils ne présentent pas un **rapport bénéfique/risque positif**. Les études précliniques et les essais cliniques sur l'homme sont les deux phases scientifiques conduites par l'entreprise pour développer le médicament. Ces études sont déclarées auprès des institutions sanitaires compétentes, qui contrôleront l'efficacité et la sécurité du médicament. Les investissements de R&D conduits par l'industrie pharmaceutique ont un résultat très aléatoire : sur 100 000 molécules criblées, 10 feront l'objet d'un dépôt de brevet et 1 parviendra à passer toutes les étapes de tests et d'essais cliniques. Le candidat médicament traverse tout d'abord une série de tests dits «**précliniques**», ces essais sont des passages obligés avant toute étape de test sur l'homme.

- **La pharmacologie expérimentale**

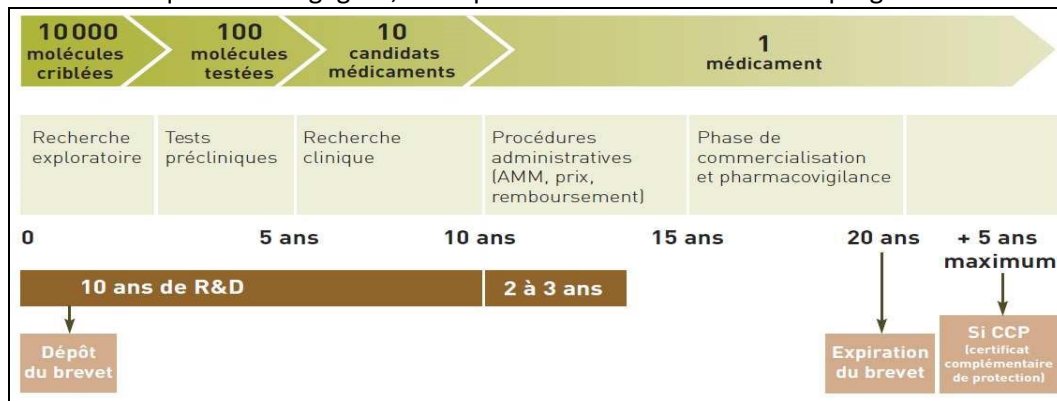
Des essais d'efficacité sont réalisés sur des systèmes moléculaires inertes, sur des cellules et cultures et, enfin, sur des modèles animaux (c'est la première preuve de concept).

- **La toxicologie**

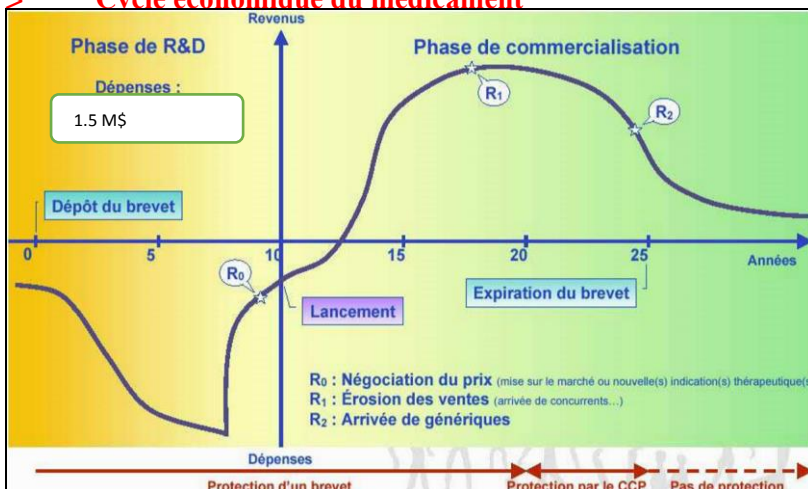
Ces études évaluent les risques d'effets secondaires des futurs médicaments.

- **La pharmacocinétique et le métabolisme du médicament**

Ces études portent sur des propriétés pharmaceutiques de la molécule telles que l'absorption, le métabolisme, la distribution, l'élimination. Mais elles ont aussi pour but de prouver les propriétés pharmacologiques. Si les résultats de ces études sont positifs, **le médicament entre en phase d'essais cliniques sur l'homme**. Le secteur de la pharmacie est confronté à l'heure actuelle à de profondes mutations internes et externes (développement des médicaments génériques, politique de remboursement des médicaments, fusion, etc.), consécutivement notamment à la crise mondiale de 2008, à travers les actions de fusions-acquisitions engagées, sans que cette crise n'ait affecté sa progression.



> Cycle économique du médicament



En raison des coûts avancés par les laboratoires pendant les étapes de R&D et d'enregistrements administratifs divers, le brevet, qui permet de protéger l'innovation, est essentiel au financement de la recherche.

5. Formes juridiques des médicaments

On distingue trois formes juridiques de médicaments, il peut s'agir des catégories de produits suivants :

- 5.1. Produits éthiques** : ces molécules sont protégées par un brevet, dont la durée est de 15-20 ans, durant cette période, aucune autre entreprise ne peut les copier, leur prix est élevé;
- 5.2. Génériques** : la formulation des médicaments éthiques est tombée dans le domaine public, la concurrence s'en empare, les prix chutent ;
- 5.3. OTC (Over The Counter)** : ces molécules ne nécessitent pas d'être prescrites par le médecin, elles peuvent être achetées directement en pharmacie ou, pour certaines, en grande surface, leurs prix sont élevés mais leur marché reste restreint.

6. Les brevets dans l'industrie pharmaceutique

Il existe trois types de brevets :

- 6.1. La molécule chimique**, l'invention portant sur un médicament ne peut être valablement brevetée que si elle a pour objet un produit, une substance ou une composition présentée pour la première fois comme constituant un médicament.
- 6.2. Le brevet de synthèse** : le procédé de fabrication d'un produit peut être protégé.
- 6.3. Le brevet de formulation** : il porte sur la forme, la formulation galénique, les associations avec d'autres principes actifs.

7. Normes et Directives relatives à l'industrie pharmaceutique

7.1. La Pharmacopée : cet ouvrage constitue un recueil de normes et de procédures de qualité et de méthodes recommandées pour l'analyse des substances, excipients et préparations pharmaceutiques. Il y en a des pharmacopées nationales (Française, Américaine, Chinoise, Japonaise, ...), Des pharmacopées régionale (Ph. EUR) et une pharmacopée internationale (OMS)

7.2. ISO - International Organization for Standardization l'Organisation internationale de normalisation (ISO) compte environ 19 500 normes actives, dont :

► **ISO 15378:2006**

Matériaux d'emballage primaire pour médicaments - Exigences particulières pour l'application de l'ISO 9001:2000 prenant en considération les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

► **ISO 20072:2009**

Vérification de la conception d'un dispositif d'administration de médicament sous forme d'aérosol - Exigences et méthodes d'essai.

► **ISO 22413:2010**

Ensemble de transfert pour préparations pharmaceutiques - Exigences et méthodes d'essai

► **ISO 9187-1:2010**

Matériel d'injection à usage médical - Partie 1: Ampoules pour produits injectables

8. Exemples de nouvelles technologies en industrie pharmaceutique

1. Nouvelle méthode pour la mise au point des médicaments: Pfizer Tox21
2. micropuces dans les médicaments: Novartis « pilule intelligente »; OPC (Abilify MyCite)
3. Nouvelle approche managériale dans l'industrie pharmaceutique: Product Lifecycle management (PLM)

9. L'industrie pharmaceutique en Algérie

9.1. Le cadre juridique et réglementaire

Le produit pharmaceutique, est défini par la loi algérienne n° 85.05 du 16 février 1985¹ relative à la protection et à la promotion de la santé, comme suit:

¹ Modifiée par la loi N°90.17 du 31 juillet 1990

Art. 169 : Au sens de la présente loi, **les produits pharmaceutiques** comprennent les médicaments, les réactifs biologiques, les produits chimiques officinaux, les produits galéniques, les objets de pansement et tous les autres produits nécessaires à la médecine humaine et vétérinaire.

Art. 170 : On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, modifier leurs fonctions organiques.

Art. 171 : Sont également assimilés à des médicaments : les produits d'hygiène et produits cosmétiques contenant des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celles fixées par arrêté du ministère de la santé, les produits diététiques ou destinés à l'alimentation animale qui renferment des substances non alimentaires leur conférant des propriétés sur la santé humaine.

Dans une instruction datée de mai 2010, le Premier ministre a décidé d'interdire la distribution par les grossistes des médicaments fabriqués localement. Dans cette instruction, il est exigé des producteurs locaux de médicaments de créer leur propre réseau de distribution. Ainsi, les producteurs locaux de médicaments doivent désormais vendre leurs produits directement aux officines pharmaceutiques. Cette décision vise à protéger le médicament local. Le Groupe Saidal a d'ores et déjà mis en œuvre les nouvelles mesures du gouvernement relatives à la distribution du médicament.

Les importateurs de médicaments devront se lancer dans la fabrication et la production pharmaceutiques. Ce sont les dernières mesures annoncées récemment par le Ministre de la Santé dans le but de réduire la facture du médicament et la dépendance de l'Algérie et de couvrir 70% de nos besoins d'ici 2014.

9.2. Le marché algérien des produits pharmaceutiques

Le marché du médicament en valeur donnerait :

- ▶ 3 milliards de dollars (2 milliards à l'importation contre 1 milliard à la production).
- ▶ En ce qui concerne les quantités, elles ont atteint les 700 millions de boîtes de médicament (300 millions à l'importation, et 400 millions à la production).
- ▶ Quant aux unités de production réalisées, elles sont au nombre de 80, alors que 70 unités sont projetées ou en cours de réalisation, pour les répartir à 150 grossistes, et 9000 officines dont près d'un millier d'agences ENDIMED (entreprise nationale de distribution en détail des médicaments).

9.3. Les associations professionnelles algériennes dans l'industrie pharmaceutique

▶ Union Nationale des Opérateurs de la pharmacie (UNOP)

L'UNOP est une association d'entreprises qui exercent des activités de fabrication, de conditionnement ou d'importation de médicaments à usage humain. Celle-ci a été agréée par le Ministère de l'intérieur sous le n°11 en date du 29 mai 1999. Depuis sa création, sa représentativité s'est progressivement élargie pour atteindre aujourd'hui vingt-cinq entreprises. L'ensemble des sociétés membres de l'UNOP, représente les deux tiers du chiffre d'affaires du marché national du médicament.

▶ Association Nationale des producteurs en pharmacie (ANPP)

▶ Syndicat National Algérien des Pharmaciens d'Officine - SNAPO

Le SNAPO est actif depuis 02/03/99. Il comprend **2540 adhérents**.

▶ Syndicat algérien de l'industrie pharmaceutique (SAIP)

10. Principales missions du Pharmacien Industriel :

En laboratoire ou dans une unité de production, le pharmacien industriel contribue à l'élaboration de nouveaux médicaments ou à l'amélioration de produits existants. Intégré dans une équipe de biologistes, d'ingénieurs chimistes, de médecins et de vétérinaires, le pharmacien industriel définit la composition des produits, choisit la forme : gélules, comprimés, sirop... et le conditionnement. Il lui faut tenir compte de la facilité d'emploi, mais aussi des impératifs de conservation et de sécurité. C'est lui qui met en place les procédures de fabrication et de contrôle. Son Objectif est de produire beaucoup et rapidement et au moindre coût.

Savoir-faire spécifiques :

- élaborer de nouveaux produits ou améliorer les médicaments existants.
- travailler sur la formulation, la conservation, les instruments appropriés pour la fabrication et la forme : comprimé, gélule, sirop, etc.
- constituer un dossier scientifique et législatif pour obtenir du ministère de la Santé une autorisation de mise en vente sur le marché. Il faut compter au moins dix ans entre la conception d'un médicament et sa diffusion dans les officines.
- contrôler et organiser l'ensemble de la chaîne de production : achat des matières premières, suivi des étapes de fabrication, contrôle du conditionnement et commercialisation.

11. Lexique

- **ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu, ce système apprécie l'amélioration du service médical rendu par un médicament en le comparant aux autres médicaments de même classe.
- **Biotechnologiques (médicaments)** Les médicaments biotechnologiques, ou biomédicaments, sont des médicaments fabriqués à partir d'organismes génétiquement modifiés, et ce grâce à la biotechnologie, (Ensemble des méthodes ou techniques utilisant des éléments des vivants« organismes, cellules, éléments moléculaires » pour rechercher, produire ou modifier des éléments ou organismes d'origine animale ou végétale). À l'inverse des substances chimiques classiques, les substances biotechnologiques sont de grandes protéines complexes dont le poids moléculaire est élevé.
- **Biosimilaire (médicament)** C'est est une préparation qui succède à un médicament issu de la biotechnologie dont le procédé de fabrication n'est plus protégé. Les biosimilaires sont comparables à leur préparation de référence sans toutefois leur être identiques.
- **Blockbusters (médicament)** Un médicament blockbuster est un médicament qui génère un chiffre d'affaire (prix des ventes) de plus d'un milliard Md\$ au laboratoire pharmaceutique qui le commercialise. Les principaux laboratoires (Pfizer, Sanofi-Aventis, Novartis, Glaxo-Smith-Kline ou GSK) possèdent un, voire de nombreux médicaments blockbusters.
- **AMM** L'autorisation de mise sur le marché est l'accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour qu'il puisse le commercialiser, cette procédure existe tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire, pour laquelle existe généralement une agence et une procédure distincte (en France : l'ANSES, aux États-Unis les demandes sont à formuler auprès de la Food and Drug Administration. Ce n'est pas uniquement l'innocuité d'un médicament qui est évaluée : pour chaque indication on évaluera son efficacité thérapeutique mise en regard du risque relatif, du médicament et de la maladie. Ceci est généralement désigné par « **rapport bénéfice / risque** ».
- **Orphelin (médicament)** On appelle médicament orphelin tout médicament développé pour le traitement de « maladies orphelines » (c'est-à-dire des maladies rares).
- **Over The Counter** Pour les médicaments connus depuis longtemps et dont l'innocuité a été prouvée, comme l'aspirine qui se vendent sans ordonnance, le rôle du pharmacien est le même que pour la parapharmacie. Il peut suivre l'ordonnance d'un médecin ou prescrire lui-même, même si nous n'en

sommes pas encore au niveau des Etats-Unis ou de certains pays d'Europe, ce segment du marché n'est pas négligeable.

- **Système de Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC)** Système utilisé pour classer les médicaments, c'est le Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology de l'OMS qui le contrôle.
- **Food and Drug Administration** La FDA est l'agence américaine principalement en charge de l'évaluation des produits médicamenteux sur le territoire américain.
- **Fédération Européenne Des Associations Et Entreprises De L'industrie Pharmaceutique (Efpia)** C'est l'organisme représentatif de l'industrie pharmaceutique en Europe. Elle regroupe les associations nationales de trente pays producteurs de produits pharmaceutiques en Europe et plus de quarante entreprises pharmaceutiques de premier plan. La mission première de l'EFPIA est de promouvoir le développement technologique et économique de l'industrie pharmaceutique en Europe et de fournir son assistance pour que des médicaments qui améliorent la santé dans le monde soient mis sur le marché.
- **Formes galéniques** Elle correspond à l'aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé chez un patient : comprimés, gélules, sachets, solutions buvables, suspensions injectables.
- **Forme Orodispersible** Les comprimés orodispersibles sont des formes pharmaceutiques solides, destinées à l'administration par voie orale, pour une désagrégation rapide dans la bouche avant d'être avalé.
- **PRODUIT FINI** Produit partiellement manufacturé qui doit encore subir d'autres étapes de fabrication avant de devenir un produit VRAC.
- **PRODUIT VRAC** Produit qui a subi toutes les étapes de la fabrication à l'exclusion du conditionnement final.

Bibliographie et liens :

- Rapport sectoriel N°1 L'industrie pharmaceutique, Etat des lieux, enjeux et tendances lourdes ...dans le monde et en Algérie. Document de travail n° 21/DGIEEP/11, 2011
- <http://www.pharmanetwork.info/actualites/actualites/dispatch.cgi/infofrance/docProfile/106308/d20101021071050/No/t106308.html>
- http://fr.wikipedia.org/wiki/Industrie_pharmaceutique
- http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/art_1309.html